

LDL-Cholesterin – wie tief ist tief genug?

Die Entwicklung neuer Lipidsenker und die Resultate ihrer klinischen Anwendung haben nicht nur die Lipide als Risikofaktor und ihre Regulation in den Mittelpunkt der Prävention kardiovaskulärer Krankheiten gestellt, sondern auch die Zielwerte für Cholesterin und für LDL-Cholesterin immer tiefer sinken lassen. Eine ganze Reihe neuer klinischer Studien mit cholesterinsenkenden Medikamenten hat die epidemiologischen Beobachtungen, dass Populationen mit tiefen LDL-Cholesterinwerten eine wesentlich geringere Morbidität und Mortalität an kardiovaskulären Ereignissen aufweisen als Populationen mit hohen Cholesterinwerten, bestätigt. Die Konsequenz aus diesen Erfahrungen ist das Streben nach LDL-Cholesterinwerten, die hinsichtlich der Lipide kein Risiko aufweisen.

Walter F. Riesen

Im Gegensatz zu anderen Laborparametern gelten für Cholesterin- oder LDL-Cholesterinwerte keine anscheinbar gesunden Probanden ermittelte Referenzintervalle, sondern Zielwerte, die sich nach dem globalen Risiko eines bestimmten Patienten richten. Für asymptomatische Probanden ohne weitere Risikofaktoren gelten wesentlich höhere Behandlungs-

und Zielwerte als für Probanden mit mehreren Risikofaktoren oder Patienten, die bereits an kardiovaskulären Krankheiten leiden. Die verschiedenen von Fachgremien erlassenen Empfehlungen sind sich darin einig, dass bei Hochrisikoprobanden oder Patienten, die an atherosklerotischen Erkrankungen oder Diabetes mellitus leiden, der LDL-Cholesterinwert unter 2,6 mmol/l gesenkt werden soll (1–4). Kürzlich wurden diese Werte für Patienten mit besonders hohem Risiko im Lichte neuer Studienerkenntnisse in den NCEP ATP III Guidelines nochmals nach unten korrigiert (5).

Welche Zielwerte sollten erreicht werden?

Die Analyse verschiedener Studien mit Lipidsenkern, insbesondere mit Statinen, hat gezeigt, dass die Rate kardiovaskulärer Ereignisse proportional zur Senkung der LDL-Cholesterinkonzentration abnimmt (Abbildung 1).

Die zu erreichenden Zielwerte richten sich gemäss den derzeitigen Empfehlungen nach der Risikosituation des Patienten (Abbildung 2).

Je höher das globale Risiko ist, desto tiefer sollte der LDL-Cholesterinwert gesenkt werden. Damit soll der individuellen Risikosituation Rechnung getragen werden und sollen nicht unnötige Risiken durch hohe Dosierungen und eine schlechte Kosteneffizienz bewirkt werden.

LDL-Cholesterin – je tiefer, desto besser

Eine eindruckliche Bestätigung für diese Tatsache ergibt sich beim Vergleich zweier Statine mit unterschiedlich starker Wirkung und unterschiedlicher Dosierung. In der PROVE-IT-Studie (6) wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom entweder mit 40 mg Pravastatin (der höchsten zugelassenen Dosis für Prava-

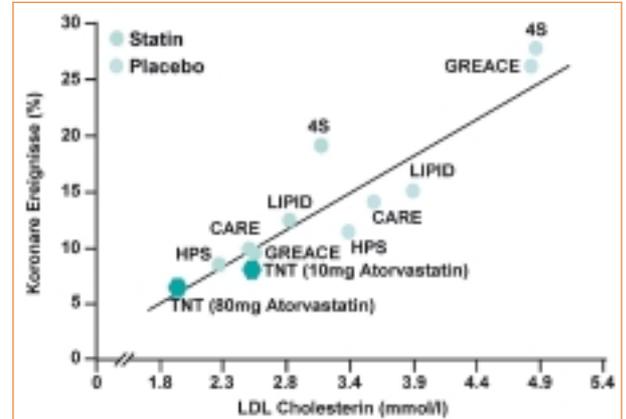


Abbildung 1: LDL-Cholesterinsenkung und kardiovaskuläre Ereignisse in verschiedenen Statinstudien.

statin) oder mit 80 mg Atorvastatin (der höchsten zugelassenen Dosis für Atorvastatin) behandelt. Der mediane LDL-Cholesterinwert, der mit 80 mg Atorvastatin erreicht wurde, betrug 1,61 mmol/l gegenüber 2,46 mmol/l mit Pravastatin. Die Ereignisrate für den kombinierten primären Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Revaskularisierung und Schlaganfall) wurde um 16 Prozent zugunsten von Atorvastatin 80 mg reduziert.

In der Reversal of Atherosclerosis With Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL)-Studie (7) wurde die Progression der Atherosklerose in 502 Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die entweder 40 mg/Tag Pravastatin oder 80 mg/Tag Atorvastatin erhielten, untersucht. In der Pravastatin-Gruppe wurde der LDL-Cholesterinwert auf 2,8 mmol/l gesenkt, in der Atorvastatin-Gruppe auf 2,0 mmol/l. Nach einer 18-monatigen Beobachtungszeit wiesen die mit Atorvastatin behandelten Patienten keine Änderung in der Atherom-Belastung auf,



Abbildung 2: Zielwerte für LDL-Cholesterin in Abhängigkeit des globalen Risikos.

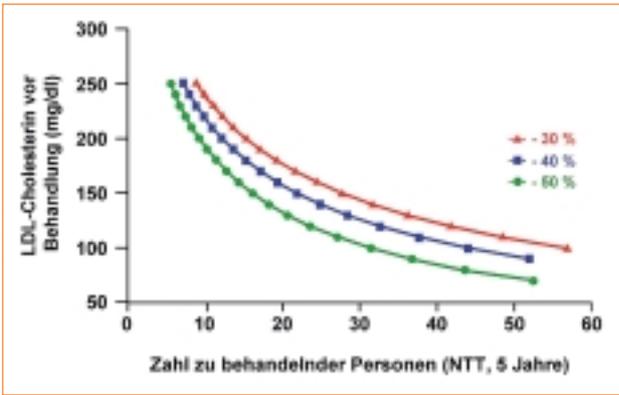


Abbildung 3: Abhängigkeit der Anzahl zu behandelnder Personen vom Ausgangswert und der prozentualen Senkung von LDL nach (10).

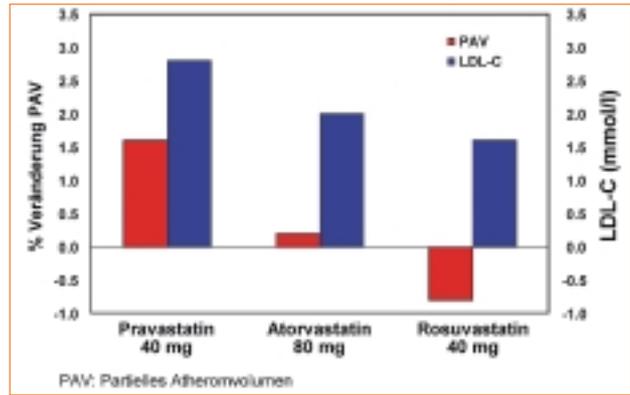


Abbildung 4: LDL-Cholesterinwerte und partielles Atheromvolumen (PAV)

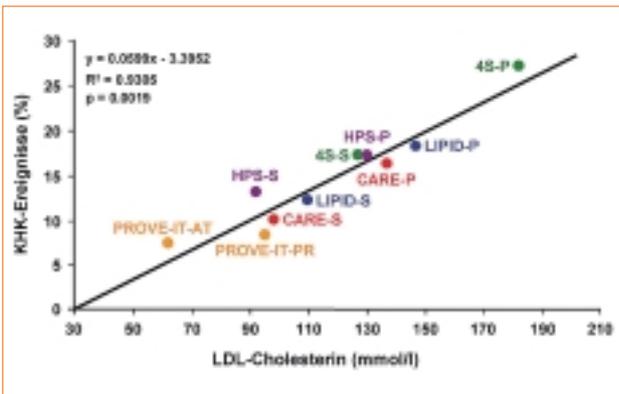


Abbildung 5: Die Ereignisrate in Sekundärpräventionsstudien ist direkt proportional zum LDL-Cholesterinwert unter Therapie (12).

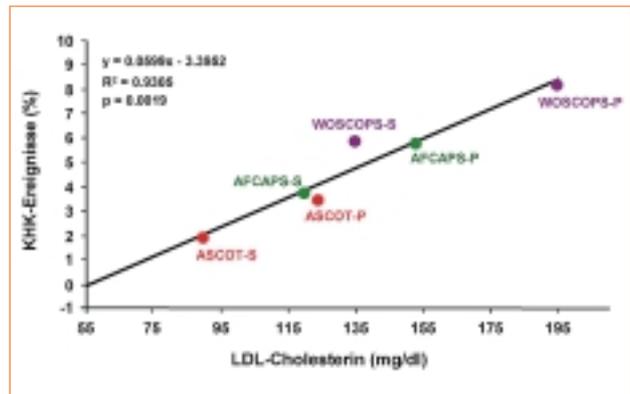


Abbildung 6: Die Ereignisrate in Primärpräventionsstudien ist direkt proportional zum LDL-Cholesterinwert unter Therapie.

während die mit Pravastatin behandelten eine Progression der koronaren Atherosklerose zeigten.

Die Überlegenheit der aggressiven Cholesterinsenkung bei Koronarpatienten mit Hypercholesterinämie wurde auch in der ALLIANCE-Studie festgestellt (8). Dabei wurden 2442 Patienten mit koronarer Herzkrankheit randomisiert entweder einer konventionellen Therapie zugeführt oder mit 10 mg Atorvastatin behandelt, dessen Dosis bis zum Erreichen eines LDL-Cholesterins von 2,1 mmol/l oder einer maximalen Dosierung von 80 mg auftitriert wurde.

Der ultimative Beweis, dass tiefer auch besser ist, wurde in der Treat to New Targets (TNT)-Studie erbracht (9). 10 001 Patienten wurden randomisiert mit Atorvastatin 10 mg/Tag oder Atorvastatin 80 mg/Tag während fünf Jahren behandelt. Dabei wurde ein mittlerer LDL-Cholesterinwert von 2,6 mmol/l in der Gruppe mit der niedrigen Dosierung und ein solcher von 1,8 mmol/l in der hochdosierten Gruppe erreicht. Die Senkung des LDL-Cholesterinwerts auf durchschnittlich 1,8 mmol/l war mit einer 22-prozentigen Senkung des relativen

Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zur LDL-Cholesterinsenkung auf 2,6 mmol/l assoziiert. Bezüglich Senkung der Gesamtmortalität wurde allerdings zwischen den beiden Studienarmen kein signifikanter Unterschied festgestellt. Die Studie war allerdings statistisch nicht für eine Senkung der Gesamtmortalität ausgelegt. Dazu wären 17 000 Patienten notwendig gewesen.

Aus den verschiedenen Daten lässt sich errechnen, dass die Effizienz der medikamentösen Intervention bei grösserer prozentualer LDL-Senkung, höheren Ausgangswerten und tieferen erzielten Behandlungswerten höher ist (Number Needed to Treat geringer) als bei tieferen Ausgangswerten und einer geringeren LDL-Cholesterinsenkung (Abbildung 3).

Wie tief ist tief genug?

Während die verschiedenen Studien zeigen, dass tiefere LDL-Werte mit einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergehen, bleibt die Frage noch offen, wie tief die LDL-Cholesterinwerte sein müssen, um eine Regression der Atherosklerose zu

erreichen. Dies wurde in der kürzlich erschienenen ASTEROID-Studie (11) mit 40 mg Rosuvastatin beantwortet. In der *Abbildung 4* sind die Resultate der REVERSAL-Studie (40 mg Pravastatin vs. 80 mg Atorvastatin) und der ASTEROID-Studie (40 mg Rosuvastatin) wiedergegeben.

Aus den verschiedenen Untersuchungen mit Statinen lassen sich die theoretischen Werte für LDL-Cholesterin, bei denen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse null ist, berechnen (12). Die koronaren Ereignisraten sind nämlich direkt proportional zu den LDL-Cholesterinwerten. In den *Abbildungen 5* und *6* sind die entsprechenden Daten wiedergegeben. Es ergibt sich daraus, dass in der Sekundärprävention die Ereignisrate bei einem LDL-Cholesterinwert von 0,8 mmol/l null ist, in der Primärprävention bei einem LDL-Cholesterinwert von 1,5 mmol/l. Die Atheroskleroseprogression ist nach diesen Berechnungen null bei einer LDL-Cholesterinkonzentration von 1,7 mmol/l. Dies stimmt recht gut mit den experimentellen Daten der ASTEROID-Studie überein, die eine Regression bei einem LDL-Cholesterinwert von 1,5 mmol/l gezeigt hat.

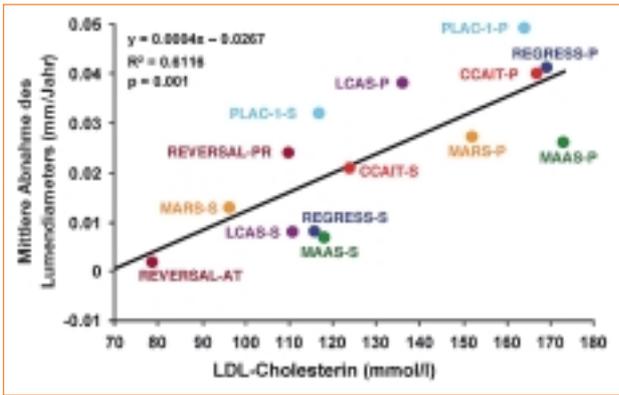


Abbildung 7:
Die Abnahme der mittleren Lumendicke ist direkt proportional zur LDL-Cholesterinkonzentration.

Aus den derzeit verfügbaren Daten geht hervor, dass je tiefer der LDL-Cholesterinwert, desto geringer die Rate an kardiovaskulären Ereignissen. Es zeigt sich auch, dass für LDL-Cholesterin kein Schwellenwert existiert, unterhalb welchem kein Nutzen mehr entsteht. Es ergibt sich vielmehr, dass tiefe LDL-Cholesterinwerte physiologisch sind und dass sie wesentlich tiefer sein sollten als früher angenommen. Die Befürchtung, dass tiefe LDL-Cholesterinwerte gefährlich sein könnten, hat sich zudem als falsch erwiesen. Die niedrigen LDL-Cholesterinwerte bei Krebskranken in fortgeschrittenem Stadium und bei Schwerstkranken in Intensivpflegestationen sind die Folge der Krankheit und nicht ihre Ursache.

Allerdings stellt sich die Frage nach der Sicherheit der aggressiven Therapien zur LDL-Cholesterinsenkung und damit auch diejenige nach der Notwendigkeit einer aggressiven LDL-Cholesterinsenkung im Einzelfall. Die hohen Statindosierungen, die zur Sen-

kung des LDL-Cholesterins auf Werte unter 2 mmol/l notwendig sind, gehen zweifelsohne mit einem grösseren Risiko für unerwünschte Wirkungen einher. Aus diesem Grunde sollten die zu erzielenden LDL-Cholesterinsenkungen dem globalen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse eines Patienten und seiner individuellen Situation in Bezug auf Co-Medikation, Nierenfunktion und weiteren Gesichtspunkten der Sicherheit angepasst werden. Aus kardiovaskulärer Sicht gilt aber für LDL-Cholesterin: Je tiefer, desto besser. ■

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Vorsteher der Institute für Klinische Chemie & Hämatologie und
Klinische Mikrobiologie & Immunologie
Kantonsspital
9007 St. Gallen

Literatur

1. Riesen WF, Darioli R, Nosedà G, Bertel O, Buser P.: Empfehlungen zur Prävention der Atherosklerose. Schweiz. Ärztezeitung 2005; 86: 1355–61.

2. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486–97.

3. DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnson K, et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts) executive summary. Eur Heart J 2003; 24: 1601–10.

4. International Atherosclerosis Society: Harmonized guidelines on prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. Full report www.athero.org, April 2003.

5. Grundy SM, Cleeman JL, Merz CN, et al.: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program. Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227–39.

6. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.: Comparison of intensive and moderate lipid-lowering with statins following acute coronary syndrome. N Engl J Med 2004; 350: 1495–1504.

7. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al.: Comparison of intensive and moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1071–80.

8. Koren MJ, Hunninghake DB: The ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1772–79.

9. LaRosa J, Grundy SM, Waters DD, et al.: Intensive lipid-lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352: 425–35.

10. März W: Persönliche Mitteilung.

11. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al.: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA 2006; 295: 1556–65.

12. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, et al.: Optimal low density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 2142–46.